

調査結果報告書

平成 28 年 6 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [一般名] フィンゴリモド塩酸塩
[販売名] ①イムセラカプセル 0.5 mg ②ジレニアカプセル 0.5 mg
[製造販売業者] ①田辺三菱製薬株式会社 ②ノバルティスファーマ株式会社
[効能・効果] 多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
[用法・用量] 通常、成人にはフィンゴリモドとして 1 日 1 回 0.5 mg を経口投与する。
[調査担当部] 安全第二部

II. 今回の調査の経緯

1. 国内における状況

フィンゴリモド塩酸塩（以下、「本薬」）は、平成 19 年 9 月 13 日付で「多発性硬化症の再発予防及び進行抑制」を予定効能・効果として希少疾病用医薬品に指定され、「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を効能・効果とする新有効成分含有医薬品として平成 23 年 9 月 26 日に承認された。

多発性硬化症（以下、「MS」）は脳、脊髄等の中樞神経組織に炎症性の脱髄病変が多発する自己免疫疾患である。臨床経過に基づいて MS の病型が分類されている。急性増悪（再発）とそれに続く寛解を繰り返すものを、再発寛解型 MS（以下、「RRMS」）という。病初期から明らかな再発を示さず進行性の経過を呈するものを、一次性進行型 MS（以下、「PPMS」）という。RRMS のうち経過中に再発が明らかでなく進行性の経過を呈する病型へ移行することがあり、二次性進行型 MS（以下、「SPMS」）という（「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編、多発性硬化症ガイドライン 2010、医学書院 2010）。また、RRMS 及び再発を認める SPMS を再発性 MS という。

本邦では、再発性 MS 患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試験 [D1201 試験] 及び海外第Ⅱ相試験 [D2201 試験]、並びに RRMS 患者を対象に実施された海外第Ⅲ相試験 [D2301 試験及び D2302 試験] を主要な試験成績として、平成 22 年 12 月に本薬の製造販売承認申請が行われた。各試験の有効性については以下のとおりである。国内 D1201 試験では再発性 MS 患者において、主要評価項目である投与 3 及び 6 カ月後の両時点における MRI 検査で Gd 造影病巣が認められなかった患者の割合について、プラセボ群と比較した本薬群の優越性が示された。また、海外第Ⅲ相試験では RRMS 患者において、主要評価項目であるプラセボ群又はインターフェロン β -1a 群と比較した 24 カ月間又は 12 カ月間の年間再発率の有意な低下が本薬群で認められ、副次評価項目であるプラセボ群と比較した身体的障害の進行抑制が示された。なお、海外ガイドラインでは、RRMS で再発予防効果が示されれば再発を認める SPMS 患者でも再発予防効果が期待できるとされていることも踏まえ（European Medicine Agency, *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis*, 2015）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）で

の審査の結果、RRMS に対する有効性は示されており、再発を伴う SPMS に対する有効性についても期待できると判断された。一方、PPMS については、承認時点において海外で臨床試験を実施中であり、国内外の臨床試験において有効性及び安全性は明確になっていないことを踏まえ、「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項で、「進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。」旨を注意喚起することとなった。

2. 海外における状況

本薬は、海外において多発性硬化症に関する効能・効果で 2010 年 8 月にロシアで承認されて以来、2016 年 3 月現在、米国、欧州等 84 の国又は地域で承認されている。

米国では、2010 年 9 月に「GILENYA is indicated for the treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis (MS) to reduce the frequency of clinical exacerbations and to delay the accumulation of physical disability.」を効能・効果として承認された。EU では、2011 年 3 月に承認され、以下を効能・効果としている。いずれも PPMS に対しては適応を有していない。

Gilenya is indicated as single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the following adult patient groups:

- Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy.

or

- Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI.

この度、PPMS の効能拡大を目的に実施された海外第Ⅲ相試験[D2306 試験]の結果、有効性が示されなかった（「Ⅲ. 製造販売業者より提出された資料等の概略」の項参照）ことを受け、製造販売業者は 2014 年 12 月に当該試験の速報結果に関するプレスリリースを行った。

3. 今般の調査に至った経緯

製造販売業者は、2015 年 7 月に完成した海外 D2306 試験の総括報告書に基づき、PPMS に対する有効性は示されなかったとして、「効能又は効果に関連する使用上の注意」の項の「進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。」の記載を改めたい旨の添付文書改訂相談を、2016 年 1 月 19 日に機構に提出し、機構は検討を開始した。

機構は、海外 D2306 試験における本薬の有効性及び安全性に関する調査を行い、添付文書の改訂の必要性について検討を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門委員は本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規程により、指名した。

Ⅲ. 製造販売業者より提出された資料等の概略

海外第Ⅲ相試験（D2306 試験＜2008 年 7 月～2014 年 12 月＞）

外国人 PPMS 患者（目標症例数 940 例：各群 470 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検

討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、試験開始時はプラセボ又は本薬 1.25 mg/日を 1 日 1 回経口投与すると設定されたが、RRMS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本薬 0.5 mg/日と本薬 1.25 mg/日の有効性に差異は認められず、安全性プロファイルは本薬 0.5 mg/日でより優れていることが示されたため、試験実施中に本薬の用量が 1.25 mg/日から 0.5 mg/日に切り替えられた¹⁾。投与期間は、最後の被験者が 36 カ月の投与を完了するまで又は最長 5 年と設定され、投与終了後に 12 週間の追跡調査期間が設定された。

無作為化症例 970 例（プラセボ群 487 例、本薬 0.5 mg/日群 336 例、本薬 1.25 mg/日から 0.5 mg/日への切替え群（以下、「本薬 1.25/0.5 mg/日群」）147 例、以下同順）全例が Full Analysis Set（以下、「FAS」）であり、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。中止例は 354 例（170 例、116 例、68 例）であり、主な中止理由は、効果不十分（64 例、23 例、11 例）、同意撤回（46 例、32 例、12 例）、有害事象（29 例、28 例、25 例）であった。

主要評価項目である Expanded Disability Status Scale（総合障害度評価尺度、以下、「EDSS」）、9-Hole Peg Test（上肢運動機能の評価指標）、及び Timed 25-foot Walk Test（下肢運動機能の評価指標）を用いた複合的評価指標に基づく 3 カ月以上持続する障害進行²⁾の発現率及び Kaplan-Meier 曲線は表 1 及び図 1 のとおりであり、本薬 0.5 mg/日群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な抑制効果を示さなかった（ $p = 0.689$ 、log-rank 検定）。

表 1 EDSS、9-Hole Peg Test 及び Timed 25-foot Walk Test を用いた複合的評価指標に基づく 3 カ月以上持続する障害進行の発現率（FAS）

	評価例数	3 カ月以上持続する障害進行の発現率 ^{a)}	プラセボとの比較		
			ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b)}	p 値 ^{c)}
プラセボ群	487	80.3 [73.31, 87.25]	0.95 [0.80, 1.12]	0.544	0.689
本薬 0.5 mg/日群	336	77.2 [71.87, 82.51]			

発現率 (%) [95%信頼区間]

a) Kaplan-Meier 法による推定値

b) 投与群、地域、年齢、ベースラインの EDSS、ベースラインの 9-Hole Peg Test 及びベースラインの Timed 25-foot Walk Test で調整した Cox 回帰モデルに基づく

c) log-rank 検定

1) 既に本薬 1.25 mg/日を投与されていた被験者では、盲検性を維持したまま、本薬 1.25 mg/日から 0.5 mg/日に切り替えられ、プラセボを投与されていた被験者では、プラセボ投与が継続された。切り替え後に組み入れられた被験者はプラセボ又は本薬 0.5 mg/日が投与された。

2) 以下のいずれかに該当する場合を 3 カ月持続する障害進行と定義した。

- ・ EDSS スコアで、ベースラインからの増加（ベースラインの EDSS スコアが 3.5～5.0 の被験者は 1 ポイント、ベースラインの EDSS スコアが 5.5～6.0 の被験者は 0.5 ポイントの増加）が 3 カ月以上持続
- ・ 9-Hole Peg Test スコアで、ベースラインから 20%以上の増加が 3 カ月以上持続
- ・ Timed 25-foot Walk Test スコアで、ベースラインから 20%以上の増加が 3 カ月以上持続

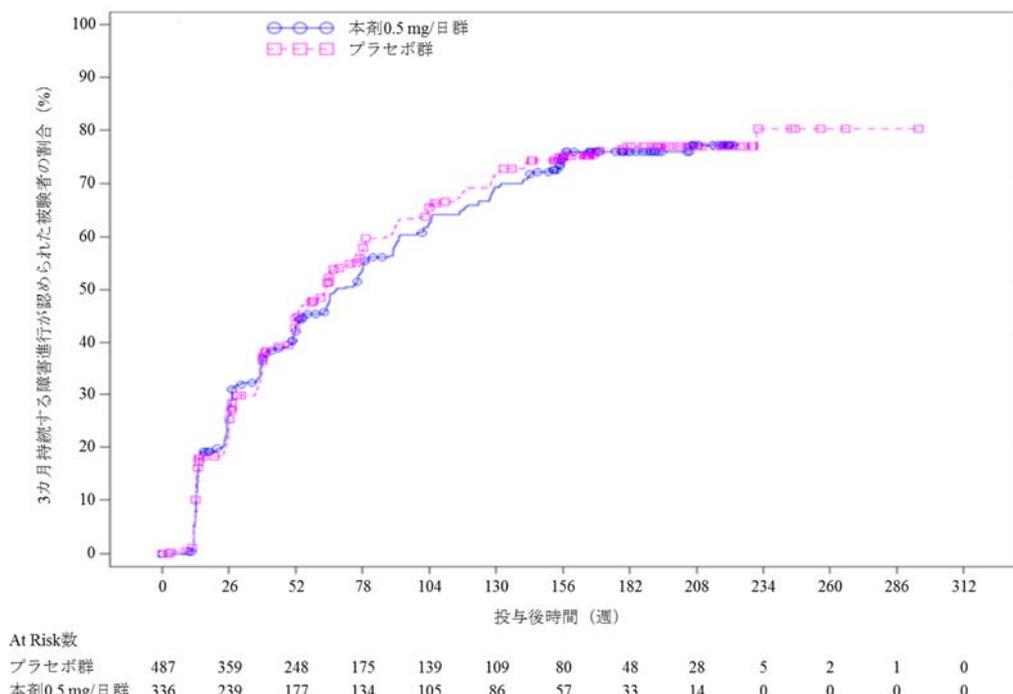


図1 EDSS、9-Hole Peg Test 及び Timed 25-foot Walk Test を用いた複合的評価指標に基づく3カ月以上持続する障害進行が確認された被験者の割合の Kaplan-Meier 曲線

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 95.1%（463/487 例）、本薬 0.5 mg/日群 96.4%（324/336 例）、本薬 1.25/0.5 mg/日群 98.0%（144/147 例）に認められた。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 24.0%（117/487 例）、本薬 0.5 mg/日群 25.0%（84/336 例）、本薬 1.25/0.5 mg/日群 25.9%（38/147 例）に認められ、主な事象は表 2 のとおりであった。死亡は、プラセボ群 2 例（肺塞栓症及びび瘻各 1 例）、本薬 0.5 mg/日群 1 例（遠隔転移を伴う肺癌）、本薬 1.25/0.5 mg/日群 2 例（多発性硬化症・気道感染及び誤嚥性肺炎各 1 例）に認められ、本薬 0.5 mg/日群の遠隔転移を伴う肺癌及び本薬 1.25/0.5 mg/日群の誤嚥性肺炎各 1 例では治験薬との因果関係が否定されていない。

表 2 海外第Ⅲ相試験で認められた重篤な有害事象

	プラセボ群	本薬 0.5 mg/日群	本薬 1.25/0.5 mg/日群
評価例数	487	336	147
重篤な有害事象	117 (24.0)	84 (25.0)	38 (25.9)
主な事象			
基底細胞癌	9 (1.8)	11 (3.3)	1 (0.7)
尿路感染	12 (2.5)	8 (2.4)	2 (1.4)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.2)	6 (1.8)	0
肺炎	2 (0.4)	4 (1.2)	2 (1.4)
黄斑浮腫	4 (0.8)	4 (1.2)	1 (0.7)
末梢静脈疾患	2 (0.4)	4 (1.2)	0
多発性硬化症	5 (1.0)	3 (0.9)	2 (1.4)
インフルエンザ	0	3 (0.9)	0
徐脈	0	2 (0.6)	2 (1.4)
帯状疱疹	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.7)
腎結石症	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.7)
胃腸炎	1 (0.2)	2 (0.6)	0
便秘	1 (0.2)	2 (0.6)	0
尿閉	0	2 (0.6)	0
呼吸困難	0	2 (0.6)	0
転倒	3 (0.6)	1 (0.3)	3 (2.0)
乳癌	0	1 (0.3)	2 (1.4)

	プラセボ群	本薬 0.5 mg/日群	本薬 1.25/0.5 mg/日群
大腿骨骨折	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.7)
多発性硬化症再発	5 (1.0)	1 (0.3)	0
胆石症	3 (0.6)	1 (0.3)	0
急性腎不全	2 (0.4)	1 (0.3)	0
関節痛	2 (0.4)	1 (0.3)	0
良性前立腺肥大症	2 (0.4)	1 (0.3)	0
脱水	2 (0.4)	1 (0.3)	0
ウートホフ現象	0	0	2 (1.4)
虫垂炎	2 (0.4)	0	1 (0.7)
尿路性敗血症	2 (0.4)	0	1 (0.7)
上腕骨骨折	2 (0.4)	0	1 (0.7)
関節脱臼	2 (0.4)	0	1 (0.7)
鼠径ヘルニア	2 (0.4)	0	1 (0.7)
腎盂腎炎	3 (0.6)	0	0
憩室炎	2 (0.4)	0	0
H1N1 インフルエンザ	2 (0.4)	0	0
脳血管発作	2 (0.4)	0	0
失神	2 (0.4)	0	0
運動性低下	2 (0.4)	0	0
筋力低下	2 (0.4)	0	0
横紋筋融解症	2 (0.4)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	0	0
うつ病	2 (0.4)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群 43.1% (210/487 例)、本薬 0.5 mg/日群 61.9% (208/336 例)、本薬 1.25/0.5 mg/日群 74.1% (109/147 例) に認められ、主な事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (6 例、36 例、15 例)、鼻咽頭炎 (36 例、28 例、12 例)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (1 例、23 例、16 例)、リンパ球減少症 (0 例、19 例、12 例)、頭痛 (23 例、18 例、7 例)、高血圧 (7 例、16 例、12 例)、尿路感染 (16 例、7 例、9 例) であった。

バイタルサイン (脈拍数及び血圧) 並びに心電図について、初回投与モニタリング³⁾において臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合は表 3 のとおりであった。

表 3 海外第Ⅲ相試験の初回投与モニタリングにおいて臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合

		プラセボ群	本薬 0.5 mg/日群	本薬 1.25/0.5 mg/日群
最低脈拍数 (坐位)	45 bpm 未満	1/487 (0.2)	1/336 (0.3)	6/147 (4.1)
収縮期血圧	90 mmHg 以下	18/487 (3.7)	8/336 (2.4)	8/147 (5.4)
拡張期血圧	50 mmHg 以下	8/487 (1.6)	8/336 (2.4)	7/147 (4.8)
心電図	異常所見	57/478 (11.9)	86/325 (26.5)	42/143 (29.4)
	主な異常所見			
	第一度房室ブロック	11/478 (2.3)	23/325 (7.1)	14/143 (9.8)
	洞性徐脈	4/478 (0.8)	17/325 (5.2)	17/143 (11.9)

該当例数/評価例数 (割合 (%))

以上より製造販売業者は、外国人 PPMS 患者に対する本薬 0.5 mg/日の有効性は示されなかったものの、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

3) 本薬は初回投与後に心拍数が一時的に低下することが明らかになっているため、初回投与時及び治験薬投与中断後の再開時は、投与前に血圧、脈拍数及び心電図を測定し、その後 1 時間ごとに血圧及び脈拍数を測定し、投与 6 時間後の血圧、脈拍数及び心電図測定において退院基準をすべて満たした被験者のみ帰宅可能と設定された。

IV. 機構における調査の概略

1. PPMS 患者における有効性及び効能・効果について

PPMS 患者を対象とした海外 D2306 試験では、主要評価項目である EDSS、9-Hole Peg Test 及び Timed 25-foot Walk Test を用いた複合的評価指標に基づく 3 カ月以上持続する障害進行の発現率において、本薬のプラセボに対する優越性は示されなかった。

MS における治療目標は病型によらず再発予防及び身体的障害の進行抑制であることを考慮し、多発性硬化症治療薬の効能・効果は RRMS、SPMS 等の MS の病型は記載せず、再発予防、身体的障害の進行抑制等の有効性が認められた評価項目に基づく記載としている。

今回、海外 D2306 試験において PPMS 患者に対する本薬の有効性が示されなかったが、海外で実施された 1 試験において有効性が示されなかったことのみを以て、PPMS 患者に対して本薬が無効であるとは結論づけられないと考える。本薬は承認時より、効能・効果を「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」とした上で、「効能又は効果に関連する使用上の注意」として「進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。」と記載し注意喚起されており、現時点で海外 D2306 試験成績に基づき、本薬の効能又は効果から PPMS を除外する必要はないと考える。

2. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、本邦では効能・効果から PPMS を除外する必要はないと考えるものの、本薬を処方する場合には、MS 患者の病型を踏まえ、本薬の治療によるベネフィットを慎重に判断できるよう、「効能又は効果に関連する使用上の注意」において、海外 D2306 試験で本薬の PPMS に対する有効性が確認されなかったことについて注意喚起を行うことが適切と考える。また、海外 D2306 試験において PPMS に対する有効性が示されなかったとの報告は医療現場に提供すべき重要な情報と考えることから、海外 D2306 試験成績の要約を「その他の注意」の項に記載することが適切であると考える。

機構は、専門協議において、機構見解の妥当性を議論した。

本薬の PPMS に対する有効性について、PPMS は慢性に経過する疾患であることから、投与期間を 36 カ月とした海外 D2306 試験では有効性が検証できなかったとしても更に長期間投与すれば有効性が認められる可能性もあるとの意見が専門委員から出された。さらに、精神症状や知能に対する本薬の有効性まで否定されたわけではないとの意見も出された。また、添付文書において、PPMS に対する有効性が示されなかった報告がある旨の注意喚起及び試験成績の情報提供が必要との機構の判断は支持された。

一方、本薬の製造販売後調査において、日本人 PPMS 患者に関するデータが収集されていれば、当該患者における有効性について検討すべきとの意見が出された。

機構は、製造販売業者に、現時点までに製造販売後調査で得られた日本人 PPMS 患者に対する有効性について説明するよう求めた。

製造販売業者は、以下のように説明した。

病型別の集計を行った結果⁴⁾、PPMS 症例は安全性解析対象症例 1,899 例中 34 例 (1.79%)、有効性解析対象症例 1,895 例中 34 例 (1.79%) であった。本調査では有効性評価指標として、EDSS スコア、医師による有効性評価、臨床的再発を設定しているが、PPMS の病態として再発はみられないことから、EDSS スコア及び医師による有効性評価について検討した。その結果、PPMS 症例における EDSS スコア (平均値±標準偏差 (評価例数)) は、本剤投与開始時で 4.74±2.35 (17 例)、投与 24 カ月後で 4.59±2.32 (11 例)、最終評価時 (調査中止例は、調査中止時の EDSS スコアを採用) で 5.00±2.22 (17 例)、投与開始時からの変化量⁵⁾ (平均値±標準偏差 (評価例数)) は投与 24 カ月後で 0.41±1.36 (11 例)、最終評価時で 0.26±1.09 (17 例) であった。また、医師による有効性評価 (最終観察時) では、PPMS 症例 34 例中、有効が 18 例 (52.9%)、無効が 7 例 (20.6%)、判定不能が 9 例 (26.5%) であった。

機構は、以下のとおり考える。

上記の製造販売後調査の結果から、日本人 PPMS 患者における有効性について明確な結論を得ることは困難と考えるが、日本人 MS 患者は平成 26 年度特定疾患医療受給者証所持者数 19,389 人と報告されていること及び PPMS は全世界で MS と診断された 230 万人のうちのおよそ 10%との報告があることを踏まえると、日本人 PPMS 患者単独での臨床試験の実施は困難である。現在実施中の製造販売後調査や今後の研究報告等から、今後も PPMS に対する本薬の有効性に関する情報が集積されると考えるが、承認時より「進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。」と記載し、注意喚起されているとおり、PPMS 患者に対しては本薬による治療を推奨しない状況には変わりがなく、個々の患者の状況に応じて医療現場で適切な治療法を選択する必要があると考える。

4) 本集計には、未固定症例を含んでいる

5) 変化量は、各症例の変化量 (各評価時点の EDSS 値-ベースライン値 (開始時) の EDSS 値) の平均値

V. 総合評価

機構は、PPMS 患者に対する本薬の有効性について、以下の通り添付文書の改訂を行うことが適切と判断した。

下線部追記

改訂前	改訂案
<p data-bbox="180 488 738 613">< 効能又は効果に関連する使用上の注意 > 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p data-bbox="180 869 387 949">10. その他の注意 関連記載なし</p>	<p data-bbox="759 488 1425 613">< 効能又は効果に関連する使用上の注意 > 進行型多発性硬化症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p> <p data-bbox="759 629 1414 808"><u>一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照臨床試験において、身体的障害の進行抑制効果は示されなかったとの報告がある。（「その他の注意」の項参照）</u></p> <p data-bbox="759 869 983 904">10. その他の注意</p> <p data-bbox="759 920 1425 1384"><u>一次性進行型多発性硬化症患者を対象とした海外のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 36 ヶ月間（最長 5 年間）経口投与した結果、本剤 0.5 mg 群における EDSS、9-Hole Peg Test（上肢運動機能の評価指標）及び Timed 25-foot Walk Test（下肢運動機能の評価指標）を用いた複合的評価指標に基づく 3 ヶ月持続する障害進行が発現するまでの時間は、プラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（ハザード比：0.95、95%信頼区間 0.80～1.12）</u></p> <p data-bbox="759 1400 807 1435"><u>1)。</u></p> <p data-bbox="759 1496 1302 1532"><u>1) Lublin, F., et al.: Lancet 2016; 387: 1075-1084</u></p>